







USO E INTERPRETACIÓN DE LA ESPIROMETRIA

Convenio 519 de 2015

Bogotá D.C. agosto del 2016


MINSALUD

ALEJANDRO GAVIRIA URIBE
Ministro de Salud y Protección Social

LUIS FERNANDO CORREA SERNA
Viceministro de Salud Pública y Prestación de Servicios (E)

CARMEN EUGENIA DÁVILA GUERRERO
Viceministra de Protección Social

GERARDO BURGOS BERNAL
Secretario General

ELKIN DE JESÚS OSORIO S.
Director de Promoción y Prevención



Organización Panamericana de la Salud



Organización Mundial de la Salud

OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas

GINA WATSON LEWIS
Representante OPS/OMS Colombia

WILMER MARQUIÑO
Asesor Control de Enfermedades y análisis en salud

ANDRES SUANCA SIERRA
Administrador Representación OPS/OMS Colombia

LUCY ARCINIEGAS MILLÁN
Oficial de Programas y Gestión de Proyectos

REFERENTES TÉCNICOS ADMINISTRATIVOS DEL CONVENIO

JAIRO ACOSTA RODRIGUEZ
Seguimiento MSPS

JOSÉ F. VALDERRAMA VERGARA
Subdirector Enfermedades No Transmisibles - MSPS

YOLANDA I. SANDOVAL GIL
Profesional Especializado Subdirección Enfermedades No Transmisibles-MSPS

ANA MARIA PEÑUELA
Supervisión MSPS

DIANA MACELA PLAZAS
Seguimiento MSPS

FRANKLYN PRIETO ALVARADO
Consultor Nacional OPS/OMS

PATRICIA VEGA MORENO
Administradora Convenios OPS/OMS

MARIA DEL PILAR DUARTE
Seguimiento MSPS

JAIRO ACOSTA RODRIGUEZ
Seguimiento MSPS

CONSULTORÍA

FUNDACIÓN SANTA FE DE BOGOTÁ

Institución privada

DARIO LONDOÑO TRUJILLO. MD, MSc.
Médico Internista - Neumólogo. Neumólogo Institucional del Hospital Universitario de la Fundación Santa Fe de Bogotá y Director de eje de Salud Pública de la Fundación Santa fe de Bogotá.

RAFAEL ACERO COLMENARES. MD.
Médico Internista - Neumólogo. Neumólogo Institucional del Hospital Universitario de la Fundación Santa Fe de Bogotá. Profesor Asociado Facultad de Medicina de la Universidad de los Andes.

AUDREY PIOTROSTANALSKI. MD.
Medica Internista – Neumóloga. Presidenta del Capítulo del eje cafetero de la Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía del Tórax.

NESTOR CORREA. MD.
Médico Internista. Investigador del eje de Salud Pública de la Fundación Santa Fe de Bogotá.

LUISA FERNANDA GÜELL CAMACHO
Enfermera especialista en Cuidado respiratorio y Entrenamiento físico para la Salud. Coordinadora del programa de Rehabilitación Pulmonar del Hospital Universitario de la Fundación Santa Fe de Bogotá.

XIMENA CORREA
Fisioterapeuta especialista en Rehabilitación Cardio-pulmonar.

ANGELICA DORADO
Química Farmacéutica. Hospital Universitario de la Fundación Santa Fe de Bogotá.

SIMON TOMASI
Geógrafo. Investigador visitante del Eje de Salud Pública de la Fundación Santa Fe de Bogotá.

CLAUDIA MARCELA MORENO. MSc.
Enfermera Epidemióloga. Asesora de estructuración del ASIS.

Este documento ha sido elaborado en el marco del Convenio 519 de 2015 suscrito entre el Ministerio de Salud y Protección Social y la Organización Panamericana de la Salud.

Contenido

1. ¿Qué es la espirometría?

Junto con los gases arteriales es la prueba de función pulmonar más usada y estandarizada. La espirometría evalúa la capacidad ventilatoria de un individuo, es decir la capacidad de ingresar y expulsar aire (inspiración máxima hasta espiración máxima).

El paciente se coloca generalmente sentado con la nariz ocluida y respira por una boquilla unida a un sistema que mide el volumen de aire, el tiempo y la velocidad de entrada y salida del aire (flujo inspiratorio y espiratorio).

El paciente respira normalmente y al final de una espiración normal se le pide que tome aire hasta llenar todo el pulmón y que bote el aire lo más rápido posible hasta que ya no salga más. El volumen de aire que queda en el pulmón, que no sale y no se puede medir con la espirometría es el **volumen residual**.

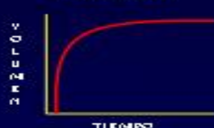
El total del aire que puede expulsar después de la inspiración máxima se llama **capacidad vital, (CV).** Depende de la colaboración del paciente, de la fuerza de los músculos, de la capacidad de distensión y retracción del pulmón, de la pleura, del tórax y del abdomen, de la resistencia de la vía aérea y del volumen residual.

El volumen de aire que expulsa en el primer segundo, se llama **volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1)**. Es una parte de la capacidad vital y depende de los mismos factores, pero está limitado por la resistencia de las vías aéreas que se oponen a la salida rápida del aire. Cuando hay obstrucción a la salida del aire

disminuye el VEF1 y la relación VEF1/CV. En general, una persona normal expulsa en el primer segundo más del 70 a 80% de la capacidad vital (**VEF1/CV MAYOR DE 70**). En niños esta relación es más alta (80% o más) y en adultos mayores es menor del 70%. En general cuando es menor del 70%, o menor del límite inferior normal calculado para el paciente (intervalo de confianza del 95%) se dice que hay obstrucción al flujo espiratorio (**espirometría obstructiva**).

La persona que realiza la prueba certifica que el espirómetro funciona adecuadamente, que esta calibrado, que el paciente hizo el esfuerzo máximo y expulso todo el aire posible (**criterios de maniobra adecuada**). El paciente debe hacer tres maniobras aceptables en las cuales las dos mejores medidas de capacidad vital y de VEF1 difieran menos de 150 ml entre ellas. El informe final se hace con el mejor VEF1 y la mejor capacidad vital. Para imprimir el informe, se escoge la curva en la cual la suma de la CV y el VEF1 es más alta y de ella se toman los flujos espiratorios (1).

Maniobra espiratoria adecuada.





- Inicio adecuado.
  - Inicio de la curva súbito, perpendicular, continuo, sin dudas.
  - Volumen extrapolado <5% CVF o < 150 ml
- Características del trazo.
  - No irregularidades ni tos en el primer segundo.
  - El volumen aumenta, no disminuye, en el trazo.
  - No hay terminación súbita de la espiración, aparición súbita de plateau, ni caída abrupta del flujo
- Final adecuado.
  - Línea espiratoria logra Plateu, el volumen no cambia en mas de 1 segundo.
  - Tiempo espiratorio 6 segundos o mas (niños 3 seg).

Prueba adecuada y selección del informe

- Tres maniobras acepables en la cuales:
  - Las dos mejores medidas de C. Vital difieren menos de 150 ml.
  - Las dos mejores medidas de VEF1 difieren menos de 150 ml..
- Si no se logra el criterio anterior después de 8 maniobras, suspenda el procedimiento y nueva cita.
- Informe final.
  - La mejor CVF y el mejor VEF1 de curvas aceptables, no importa que no sean de la misma curva.
  - Mejor curva: la que tiene la mayor suma VEF1 + CVF
  - Grafica y flujos de la mejor curva.

2. Respuesta al broncodilatador

Después de terminar la prueba se coloca un broncodilatador de acción corta (salbutamol aerosol por 100 mcg) una inhalación cada 30 segundos por 4 dosis (400 mcg dosis total), y 15 a 20 minutos después se repite la espirometría. Si hay riesgos con el uso de B2 agonistas se puede usar una dosis más baja o usar o Bromuro Ipratropio 160 mcg (4 puff), y en este caso repetir la espirometría **30 minutos** después de la dosis. La diferencia entre el valor basal y el valor post broncodilatador es la respuesta al broncodilatador. Se expresa en valor absoluto (valor pre – valor post) y como porcentaje de cambio (pre – post/ pre). En individuos normales la CV y el VEF1 cambian menos de 10%. Se considera como respuesta positiva al broncodilatador un aumento de la CV y/o del VEF1 de **más de 200 ml y que esto represente más del 12% del valor basal**. (1,2)

Esta respuesta positiva (3,4,5) sugiere que hay un componente obstructivo reversible, puede ser **sugestivo de asma**, especialmente cuando el VEF1 mejora más de 400 ml, pero hay otras causas de obstrucción bronquial reversible y no se puede usar como único criterio para diferenciar asma de la EPOC.

La falta de respuesta durante la espirometría no excluye una mejoría con tiempo más largo de tratamiento ni predice la respuesta clínica del paciente. En muchos casos el broncodilatador mejora la disnea, la capacidad de ejercicio, el atrapamiento de aire y la mecánica respiratoria, cambios que no se detectan con al espirometría, por lo que esta prueba no se debe usar para definir el uso de broncodilatadores.

Una alternativa para evaluar la respuesta al broncodilatador es dar tratamiento y repetir la espirometría 4 a 8 semanas después, cuando en la espirometría post broncodilatador o después de un tiempo de tratamiento desaparece la obstrucción o mejora más de 400 ml **sugiere asma**.

3. Valores de referencia

La capacidad vital (CV), el VEF1 y la relación VEF1/CV de un individuo depende principalmente del género, la edad y la talla, pero también se afecta por otros factores como la raza, el peso, altitud de nacimiento y residencia, etc. Para saber si los valores medidos en un individuo son normales o anormales, los resultados obtenidos se comparan con lo calculado para una persona del mismo sexo, la misma edad y la misma talla usando ecuaciones de predicción.

Para ser considerado normal (1,2) el valor hallado debe ser mayor al límite inferior de lo normal, definido como el valor por encima del cual está el 95% de la población sana (Intervalo de Confianza del 95%). Este valor se calcula con la ecuación de predicción y debe estar en el informe de la espirometría.

No hay una ecuación que pueda ser aplicable a todas las regiones y países, cada laboratorio debe escoger cual ecuación usar. Se recomienda que cada laboratorio o ciudad, tome un grupo de sujetos sanos y compare las diferentes ecuaciones de predicción para ver cuál es la que se ajusta mejor a su población, pero esto es poco práctico. En los últimos años se propuso una ecuación universal desarrollada con población multiétnica (6), pero no incluye población latinoamericana y al parecer igualmente debe ser validad en cada país.

Un estudio realizado en Bogotá (7) mostró que la ecuación Hankinson para México americanos es la más adecuada para predecir los valores esperados de una espirometría en población sana entre 18 y 65 años con más de 5 años de residencia en Bogotá. En un estudio realizado en Chile (8), la ecuación de Hankinson tiene comportamiento adecuado para predecir los valores normales de CVF y de VEF1 e identificar la población normal, excepto para la relación VEF1/CVF.

Ante la necesidad de tener una ecuación de predicción, y sin evidencia suficiente para escoger una, **recomendamos usar en adultos la ecuación de Hankinson para México americanos**, y recomendamos hacer un estudio para derivar una ecuación o validar esta y otras ecuaciones en población colombiana normal en las diferentes regiones del país.

4. Interpretación y uso clínico.

La espirometría mide la capacidad ventilatoria y como todas las pruebas de función pulmonar, identifica alteraciones funcionales que son compatibles o excluyentes de una enfermedad, pero no una enfermedad especifica. Una espirometría obstructiva es compatible con la EPOC pero también se encuentra en asma, fibrosis quística, bronquiectasias, etc. De otra parte una espirometría normal excluye la EPOC.

Antes de interpretar los resultados (1,2), el primer paso es revisar la gráfica de la espirometría y de la curva Flujo volumen para confirmar que la maniobra espiratoria es adecuada (grafica No.2)

En la interpretación se identifican cuatro patrones o alteraciones funcionales:

1. **Espirometría normal:** CVF, VEF1 mayores del límite inferior de lo normal (IC 95%) y relación VEF1/CVF mayor de 70 o mayor del límite inferior de lo normal (IC 95%).

2. **Espirometría obstructiva:** el diagnostico de obstrucción se hace cuando la relación VEF1/CVF es menor de 70. Usar este valor fijo (VEF1/CV menor de 70) y no el límite inferior de lo normal disminuye la probabilidad de diagnosticar obstrucción en jóvenes y aumenta la probabilidad de diagnosticar obstrucción en adultos mayores, la guía Colombiana de la EPOC recomienda usar el valor fijo para el

diagnóstico de la EPOC. La gravedad de la obstrucción se mide con el VEF1, a menor VEF1 mas grave la obstrucción.

VEF1 % del predicho	**GRAVEDAD DE LA OBSTRUCCIÓN**
> 70%	LEVE
60 a 69%	MODERADO
50 a 59%	MODERADO A SEVERO
35 a 49%	SEVERO
< 35%	MUY SEVERO

3. Espirometría restrictiva: disminución de la CVF (menor del IC 95%). con relación VEF1/CVF normal o preferiblemente aumentada (más de 85% del predicho) hace sospechar un defecto restrictivo. Se recomienda que el defecto restrictivo se confirme midiendo los volúmenes pulmonares ya que hay un número considerable de falsos positivos (9).

El defecto restrictivo se confirma cuando se miden los volúmenes pulmonares y se determina la Capacidad Pulmonar Total (CPT) la cual se encuentra disminuida. La gravedad del defecto restrictivo se mide con la Capacidad Pulmonar Total, o en su defecto con Capacidad Vital.

4. Espirometría con defecto ventilatorio mixto, obstructivo y restrictivo: cuando la relación VEF1/CVF es baja (obstrucción) y además la CVF también esta disminuida se sospecha que el paciente tenga un defecto mixto, obstructivo y restrictivo.

La disminución de la CVF puede ser secundaria a un defecto restrictivo o a aumento del volumen residual por la obstrucción. La forma de definir esto es midiendo la Capacidad Pulmonar Total y el volumen residual con la prueba de volúmenes pulmonares. Sin embargo, si la

relación VEF1/CVF es menor de 60, la probabilidad de un defecto restrictivo asociado es menor de 30%, y nos podemos ayudar con la clínica y la radiografía de tórax que muestre tamaño pulmonar grande o atrapamiento de aire.

<u>Guía General para la Interpretación de la espirometría.</u>

Maniobra espiratoria adecuada (curvas)	**INTERPRETACIÓN**	**CRITERIOS**
Inicio adecuado, Inicio desde cero, vertical, continuo. Línea continua, sin variaciones ni irregularidades en el trazo. No interrupción súbita del flujo. Final horizontal en la espirometría (Volumen estable) más de 1 seg. Tiempo espiratorio >6 seg.	NORMAL	VEF1, CVF, VEF1/CVF NORMALES Mayores del límite inferior normal (> IC 95%)
	OBSTRUCCIÓN	VEF1/CVF BAJO (IC 95% o < 70) GRAVEDAD: se mide con el VEF1
	RESTRICTIVO	SOSPECHA: VEF1/CVF Normal o > 85% del predicho,+ CVF BAJA **CONFIRMACIÓN**: CPT BAJA (< IC 95%) GRAVEDAD: CPT, en su defecto CVF
	MIXTO, OBSTRUCTIVO Y RESTRICTIVO	VEF1/CVF BAJO (< IC 95% o < 70) **+** CVF BAJA (< IC 95%) **CONFIRMACIÓN**: VEF1/CVF BAJO + CPT BAJA (< IC 95%)

5. USO CLÍNICO

La utilidad de la espirometría es:

1. Identificar un defecto ventilatorio (obstructivo, restrictivo) que es compatible con una enfermedad.
2. Graduar la gravedad del defecto ventilatorio (obstrucción leve, moderada, severa) y su relación con la gravedad de la enfermedad y pronóstico.

3. Evaluar la los cambios con el broncodilatador o con el tratamiento para definir si la obstrucción mejora significativamente o regresa a lo normal (asma).
4. Seguir la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

5. ESPIROMETRÍA Y LA EPOC (3,5)

Diagnóstico de la enfermedad: la espirometría es indispensable para confirmar el diagnóstico de la EPOC, es necesario que el paciente tenga una **espirometría obstructiva después de usar el broncodilatador (3,5,10).** Es decir una obstrucción que no regresa a los valores normales con el tratamiento.

Gravedad de la obstrucción: para graduar la severidad de la obstrucción se usa el VEF1 postbroncodilatador, a menor VEF1 más severa la obstrucción y más grave la EPOC. En general, y de acuerdo con la guía Colombiana de la EPOC (10), la obstrucción bronquial medida por el VEF1 y la historia de exacerbaciones debe hacer parte de la evaluación de la gravedad de la enfermedad, pero para graduar la severidad es mejor usar índices multidimensionales como el BODE, o el BODEx y ambos incluyen la medición del VEF1.

El VEF1 ha mostrado alguna relación con la mortalidad, la frecuencia de exacerbaciones, la disnea, la distancia caminada (11, 12,13), pero el VEF1 no guarda una relación estricta con el impacto de la

enfermedad (13) y dos pacientes con el mismo VEF1 pueden tener diferentes manifestaciones clínicas, es inusual que un paciente con obstrucción leve o con un VEF1 mayor de 60% tenga disnea, hipoxemia, hipercapnia o limitación funcional significativa. Cuando esto sucede el médico debe buscar otros factores agravantes de los síntomas o enfermedades asociadas (obesidad, enfermedad cardiovascular, enfermedad intersticial, embolia pulmonar, etc).

Respuesta al broncodilatador: la EPOC se caracteriza por que la obstrucción no es reversible, persiste después de usar broncodilatadores y aun después de semanas o meses de tratamiento (VEF1/CV baja). Algunos pacientes con EPOC, la CV mejora significativamente con el broncodilatador, esto se relaciona con disminución en al atrapamiento de aire (volumen residual), en otros mejora más el VEF1 y supone un componente de obstrucción parcialmente reversible. Cuando en la espirometría post broncodilatador o después de un tiempo de tratamiento desaparece la obstrucción o mejora más de 400 ml **sugiere asma**.

Seguimiento y respuesta al tratamiento: se recomienda hacer la espirometría cada año. Este control busca evaluar los cambios en el VEF1 con el tratamiento mantener la función pulmonar en el mejor estado posible con los broncodilatadores, e identificar los pacientes en quienes la **obstrucción avanza rápidamente.** La variabilidad de la CV y del VEF1 en un mismo día en sujetos con la EPOC es menor de 10%, con semanas o meses la diferencia con el valor basal puede ser hasta 20%, pero hay que tener en cuenta que cuando el paciente tiene un VEF1 bajo en valores absolutos, un cambio pequeño representa un porcentaje mucho mayor. En un estudio que evalúo la reproducibilidad de la espirometría en pacientes con la EPOC en menos de 3 meses, el VEF1 cambia en promedio 106 ± 100 ml (2 a 20%), y en el 90% de

los pacientes el cambio fue menor de 225 ml (14). Estudios de seguimiento a 3 y 10 años muestran que en la mayoría de los paciente el VEF1 permanece estable o disminuye en promedio menos de 40 ml/año, pero en el seguimiento de los pacientes del estudio ECLIPSE (15) 38% de los pacientes el VEF1 disminuyo más de 40 ml/año. En seguimiento a 10 años de la cohorte BODE (16), en el 83% de los pacientes el VEF1 disminuyo lentamente, en promedio 28 ml/año (IC95%:-9 a -214 ml/año) y en el 18% la pendiente de caída del VEF1 fue más rápida, 86 ml/año (IC95%: 32 a 278 ml/año). La caída del VEF1 fue mayor en los pacientes con enfisema, en quienes continúan fumando y quienes tenían mayor respuesta al broncodilatador. En un estudio (17) un factor relacionado con la probabilidad de exacerbaciones fue una disminución del VEF1 mayor de 100 ml año. Quizás los pacientes con disminución notoria del VEF1 deban remitidos al especialista para tratamiento y control más cercano.

6. ESPIROMETRÍA EN EL ASMA (4)

Diagnóstico de asma: durante periodos estables de la enfermedad la espirometría es normal. Para el diagnostico de asma se recomienda confirmar la presencia de obstrucción reversible de las vías aéreas, es decir espirometría obstructiva en la cual después del broncodilatador, o después de 8 semanas de tratamiento con esteroides inhalados, o en espirometrias de control el VEF1 mejora más de 200 ml y esto representa más del 12% del valor basal. Es más confiable si esta mejoría es de 400 ml o más.

Gravedad de la enfermedad: el VEF1 es el marcador de la gravedad de la obstrucción en asma y se considera un cambio significativo en el seguimiento cuando es mayor de 10%.

VEF1 y pronóstico: El VEF1 disminuido, especialmente menor de 60% se han asociado con asma no controlada, con mayor riesgo de exacerbaciones, mayor probabilidad de desarrollar obstrucción fija y con mayor mortalidad.

La mejoría significativa al broncodilatador se asocia a asma no controlada y riesgo de exacerbaciones.

Síntomas y espirometría: No hay relación entre la severidad de los síntomas y la gravedad de la obstrucción, es importante preguntar al paciente como se sentía el día de la espirometría y correlacionarlo con el VEF1 obtenido, esto puede identificar pacientes que no perciben los síntomas y tienen obstrucción significativa lo que representa mayor riesgo de deterioro asintomático y exacerbaciones graves.

Cuando un paciente presenta muchos síntomas y el VEF1 es normal o casi normal se deben buscar otras causas de los síntomas, como nasofaringitis, reflujo gastroesofágico, enfermedad cardiaca, etc.

Seguimiento y respuesta al tratamiento: se recomienda que los pacientes con asma tengan una espirometría durante el proceso del diagnóstico y un control 3 a 6 meses después de iniciado el tratamiento para evaluar el cambio, buscar cual es la mejor función lograda y usarla como referencia para seguimiento. Posteriormente se debe hacer espirometría periódicamente, sin que se haya establecido la frecuencia, se recomienda anual en pacientes con asma moderada o severa, y cuando se reduce el tratamiento.

7. Referencias:

1. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. ATS/ERS taskforce: Standardisation of spirometry. Eur Respir J 2005; 26: 319-338.
2. V. Brusasco, R. Crapo and G. Viegi ATS/ERS TASK FORCE: STANDARDISATION OF LUNG FUNCTION TESTING' 'Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J 2005; 26: 948–968
3. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of the chronic obstructive pulmonary disease, updated 2016. www.goldcopd.org
4. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2016. Available from: www.ginasthma.org
5. National Clinical Guideline Centre. (2010) Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. London: National Clinical Guideline Centre. Available from: http://guidance.nice.org.uk/CG101/Guidance/pdf/English
6. Quanjer P, Stanojevic S, Cole T.J., Bau X, Graham L. et al, the ERS Global Lung Function Initiative Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. Eur Respir J 2012; 40: 1324–1343
7. María Ximena Rojas, Rodolfo José Dennis. Valores de referencia para parámetros de espirometría en la población adulta residente en Bogotá, D. C., Colombia. Biomédica 2010, 30: 82-94.
8. Mónica Gutiérrez C, Gonzalo Valdivia C, Luis Villarroel D., Gustavo Contreras T, Claudia Cartagena S, Carmen Lisboa B. Proposición de nuevas ecuaciones para calcular valores espirométricos de referencia en población chilena adulta.

Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias (SER) Rev Med Chile 2014; 142: 143-152

9. Shawn D. Aaron, MD; Robert E. Dales, MSC, MD; and Pierre Cardinal, MD How Accurate Is Spirometry at Predicting Restrictive Pulmonary Impairment? CHEST 1999; 115:869–873)

10. Guía de práctica clínica basada en la evidencia para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad pulmonar obstructive crónica (EPOC) en población adulta. Act Med Col. 2014, 39 No 2 (Supl. 3).

11. Esteban C, Quintana J, Aburto M, et al. Predictors of mortality in patients with stable COPD. Journal of General Internal Medicine. 2008, 23: 1829.

12. Shavelle R, Paculdo D, Kush S, et al Life expectancy and years of life lost in chronic obstructive pulmonary disease: Findings from the NHANES III Follow-up Study. International Journal of COPD 2009:4 137–148

13. Agusti A., Calverley P, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. Respiratory Research 2010, 11:122

14. Herpel L,. Kanner R,. Lee S, et al. Variability of Spirometry in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Results from Two Clinical Trials. Am J Respir Crit Care Med Vol 173. pp 1106–1113, 2006

15. Vestbo J, Edwards L, Scanlon PD, et al. Changes in Forced Expiratory Volume in 1 Second over Time in COPD. N Engl J Med 2011;365:1184-92.

16. Casanova C de Torres JP, Armando Aguirre-Jaíme A, et al. The Progression of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Is Heterogeneous. The Experience of the BODE Cohort. Am J Respir Crit Care Med. 2011, Vol 184. pp 1015–1021

17. Hurst, J, Vestbo J, Anzueto A et al.,Susceptibility to

Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med 2010, 363;12. nejm.org